

대한임상병리학회지 : 제 21 권 제 6호 2001  
Korean J Clin Pathol 2001; 21: 465-70

■ 임상화학 ■

## 인슐린 저항성과 고감도 C-반응성단백의 연관성

박노진 · 김정호 · 윤용석\* · 송영득\* · 김경래\* · 송경순 · 권오현 · 허갑범\*

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실, 내과학교실\*

## The Relationship of Insulin Resistance to High-Sensitivity C-Reactive Protein

Rojin Park, M.D., Jeong-Ho Kim, M.D., Yong Seok Yun, M.D.,\* Young Duk Song, M.D.,\* Kyung Rae Kim, M.D.,\*  
Kyung Soon Song, M.D., Oh Hun Kwon, M.D., and Kap Bum Huh, M.D.\*

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine,\* Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Insulin resistance is known as the common denominator of risk factors of atherosclerosis as well as the major pathogenic process of type 2 diabetes mellitus (DM). Recently some investigators indicated the relationship of chronic inflammatory reaction to atherosclerosis and insulin resistance. We examined the relationship between insulin resistance and high sensitivity CRP (hs-CRP) in Koreans.

**Methods :** Twenty-five patients with type 2 DM and eleven healthy men were examined. Glucose disposal rate (GDR, mg/kg/min) was determined as the index of insulin resistance by the euglycemic insulin clamp test with De Fronzo method. The serum hs-CRP level was determined by Behring nephelometric assay, fibrinogen by functional assay, and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) by ELISA. We also included 81 healthy subjects to determine the reference range of hs-CRP.

**Results :** The reference range (median) of hs-CRP was 0-5.20 (0.56) mg/L. The hs-CRP concentration was not significantly different between control and DM groups. The GDR of DM ( $3.8 \pm 1.7$ ) showed significantly decreased value compared with normal ( $8.4 \pm 1.5$ ) group ( $P < 0.001$ ). In all subjects, there was no significant correlation of GDR and hs-CRP.

**Conclusions :** There was no significant correlation of GDR and hs-CRP. We think the interventional prospective study with anti-inflammatory drug is warranted to elucidate the independent relationship between insulin resistance and hs-CRP. (*Korean J Clin Pathol* 2001; 21: 465-70)

**Key words :** Insulin resistance, High-sensitivity C-reactive protein, Type 2 diabetes mellitus, Glucose disposal rate, Inflammation

## 서 론

인슐린저항증후군은 인슐린 작용에 대한 세포의 저항성, 고인슐린혈증, 초저밀도지단백(very low density lipoprotein, VLDL)

접 수 : 2001년 9월 21일      접수번호 : KJCP1534  
수정본접수 : 2001년 10월 27일  
교신저자 : 김 정 호  
우 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92  
영동세브란스병원 임상병리과  
전화 : 02-3497-3532, Fax : 02-3462-9483  
E-mail : jeongho@yumc.yonsei.ac.kr

\*본 논문은 2001년 제 53차 미국임상화학회에서 포스터 발표를 한 바 있음  
(Clin Chem 2001;47:A13).

과 중성지방의 증가, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)의 감소 및 고혈압 등을 특징으로 하는 질환으로서, 심혈관 질환과 제 2형 당뇨병의 위험인자로 인식되고 있다[1]. 인슐린 저항성은 고혈압, 당뇨, 흡연 등의 위험인자들과 함께 세포 내 산화스트레스를 증가시키고 신호전달체계를 변화시켜 염증반응을 유발하여 죽상경화반을 진행시킨다고 알려져 있다[2, 3].

최근 염증반응과 죽상경화 발생의 연관성이 보고되고 있으며, 주요 급성기단백의 하나로서 감염이나 죽상경화 때 증가하는 C-반응성단백(C-reactive protein, CRP)은 심혈관 질환에서 독립적인 예후 인자의 하나로 알려져 있다[4-12]. 인슐린 저항성과 급성기 반응 현상의 관련성도 보고되고 있는데[13, 14], 감염 발

생 시 포도당 내성이 감소하고 고인슐린혈증이 생기는 것을 통해 인슐린 저항성이 생김을 알 수 있다[15, 16]. 염증반응 때 증가하는 섬유소원과 PAI-1은 인슐린 저항성과 독립적인 연관성을 가지며[17], CRP 농도와 공복시 혈당과의 관련성이 보고된 바 있다[18].

현재까지 CRP와 인슐린 저항성과의 관련성은 명확하지 않다. 따라서, 본 연구에서는 제 2형 당뇨병 환자(이하 당뇨병 환자로 약함)에서 “정상 혈당 인슐린 클램프법”[19]에 의해 인슐린 저항성의 정도를 알아보고 인슐린 저항성과 염증반응의 표지자인 CRP 및 fibrinogen 간의 상호연관성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1999년 3월부터 2000년 2월까지 당뇨병 환자 남자 26명, 내과 질환의 병력이 없는 정상인 남자 12명을 대상으로 하였다. 또한 high sensitivity CRP (hs-CRP) 농도의 참고범위는 정상인 남자 12명과 건강검진에서 이학적 소견과 혈액학 검사 및 간기능검사를 포함한 생화학적 검사에서 이상이 없었던 81명의 남자(46.4 ± 9.9세)를 포함하여 구하였다. 당뇨병의 진단은 ADA 진단 기준[20]에 따랐고, 심혈관 질환의 병력 및 신기능 이상을 동반하거나 인슐린 치료를 받는 경우는 대상에서 제외하였다. 정상인들은 최근 6주간 체중의 변화가 5% 미만으로 일정하고 전신질환의 치료 병력이 없었으며 특별한 식이나 지질저하 약제를 복용하지 않았다.

### 2. 신체 계측

대상자의 뇌혈관질환, 심장혈관질환 및 말초혈관질환의 병력, 흡연력, 혈압강하제 사용 여부, 음주 및 비타민 복용 여부 등은 문진을 통하여 조사하였다. 신체 계측치로 허리 대 엉덩이 둘레비(waist-hip ratio, WHR)와 체질량지수(body mass index, BMI)를 계산하였고, 전기 저항법(body fat analyzer, model TBF-105, Tanita Co., Tokyo, Japan)으로 체지방분율(body fat%)을 측정하였다.

### 3. 정상 혈당 인슐린 클램프법(인슐린 감수성 측정)

혈당강하제 및 기타 약제 복용을 검사 3일 전부터 중단하고 12시간 공복상태를 유지한 후 검사를 시행하였다. 검사는 De Fronzo 등이 개발한 방법에 따라 인슐린을 초기점화용량으로 10분간 투여 후 40 mU/m<sup>2</sup>의 속도로 일정하게 주입하여 혈중 농도 717 pmol/L (100  $\mu$ U/dL)로 2시간 동안 유지하였으며, 이에 따라 감소하는 혈당을 5분 간격으로 측정하여 혈청 농도를 5.0

mmol/L (90 mg/dL)로 유지하도록 일정한 계산식을 통하여 포도당을 주입하였다[19]. 인슐린 감수성(저항성)의 지표로 혈당 및 포도당 주입률 등이 안정한 상태를 이룬 마지막 20분 동안의 체내 포도당 이용률(glucose disposal rate: GDR, mg/kg/min)을 사용하였다.

### 4. 검사

대상자들에서 정상 혈당 인슐린 클램프법 시작 전과 2시간 후에 혈액을 채취하였다. 검체는 채혈 직후 4°C에서 15-20분간 1,000 g로 원심 분리한 후 혈장을 분리하여 -70°C에서 냉동 보관하였다.

혈당은 포도당산화법을 이용한 혈당측정기(glucose analyzer, Beckman Co., Fullerton, CA, USA)로 측정하였다. 혈중 총콜레스테롤과 중성지방은 Hitachi-747 자동분석기(Hitachi Ltd., Nakashi, Japan)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 선택적 억제제와 촉진제를 사용한 방법(selective inhibition and enzymatic method)으로 측정하였다. hs-CRP의 측정은 N High Sensitivity CRP (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany) 키트 시약과 Behring Nephelometer 100 analyzer (Messer Griesheim GmbH, Frankfurt, Germany)를 사용하여 면역비탁법으로 측정하였다. 이 검사법의 최소 검출한계 농도(lower limit of detection)은 0.19 mg/L이었다. 최소검출한계 이하의 농도는 0.19 mg/L로 나타내었다. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 측정은 TintElize® PAI-1 (Biopool, Ventura, CA, USA) 시약을 사용하여 측정하였다. Fibrinogen은 IL Test™ PT-Fibrinogen HS (Diagnostica Stago, Taverny, France)시약을 ACL-3000 (Instrumentation laboratory, Milano, Italy)으로 측정하였다.

### 5. 통계

정상인, 당뇨병환자의 각 군에서 인슐린 감수성과 hs-CRP와의 관계를 보기 위해서 SAS 프로그램(ver 6.12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 Wilcoxon Rank-Sum test, 1요인 분산분석(one-way ANOVA), 다중비교분석, 상관분석 등을 시행하였다. hs-CRP 참고치는 Shapiro-Wilk 검정을 시행하여 정규분포 여부를 확인한 후에 산정하였다. hs-CRP 및 fibrinogen치는 로그치환 후 통계처리하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상적 특징(Table 1)

당뇨병군의 평균 연령은 48.5세로 정상군의 50.7세에 비해 낮

았다( $P<0.05$ ). 체질량지수는 정상군과 당뇨병군 사이에 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ ). 평균 GDR (mg/kg/min)은 당뇨병군이 3.78으로 정상군의 8.45에 비해 유의하게 낮았다( $P<0.001$ ).

## 2. 대상군의 염증반응 표지자 비교 (Table 1)

당뇨병군과 정상군의 hs-CRP, fibrinogen 및 PAI-1 값에는 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ ). 정상 남자 93명의 hs-CRP 값의 로그값은 정규분포를 이루지 않아 비모수적 방법에 산정한 0-95 백분위 구간의 참고범위는 0-5.20 mg/L 이었고 중앙값은 0.56 mg/L 이었다. 정상 혈당 인슐린클램프 시험 전과 2시간 후의 hs-CRP 농도의 상관성은 매우 우수하였다( $R^2=0.9727$ ,  $n=53$ ,  $P<0.01$ ).

## 3. GDR과 hs-CRP의 관계

전체 대상군에서 GDR과 hs-CRP는 유의한 상관성을 보이지 않았다( $R^2=0.0706$ ,  $n=36$ ,  $P>0.05$ ).

## 4. GDR 사분위군에 따른 hs-CRP 농도 비교 (Table 2)

참고치 설정에 사용된 정상인들( $n=92$ )의 25, 50, 75 백분위수에 해당하는 hs-CRP 값에 따라 전체 대상군을 사분위군으로 분류하고 GDR을 비교한 결과 1요인 분산분석에서 모두 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 5. 인슐린 저항성군과 인슐린 감수성군 사이의 염증반응 표지자 비교 (Table 3)

GDR 7.0 mg/kg/min 이상의 값을 가지는 인슐린 감수성군과 7.0 mg/kg/min 미만의 인슐린 저항성군으로 나누어 두 군간에 fibrinogen과 hs-CRP 농도를 비교한 결과 유의한 차이는 없었다.

## 6. hs-CRP와 여러 지표들간의 상관관계 (Table 4)

자연로그값을 취한 hs-CRP와 WHR ( $P<0.01$ ), smoking ( $P<0.05$ ), fibrinogen ( $P<0.01$ ), PAI-1 ( $P<0.01$ ) 사이에 각각 상관관계가 있었다.

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of study subjects

Clinical and biochemical characteristics	Control (n=11)	DM (n=25)	P-value
Age (yrs)	50.7 $\pm$ 7.17*	48.5 $\pm$ 9.55*	<0.05 <sup>†</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 $\pm$ 1.94	25.2 $\pm$ 1.99	NS
Waist-hip ratio	0.92 $\pm$ 0.04	0.93 $\pm$ 0.05	NS
Smoking (pack yrs)	14.0 $\pm$ 13.6	20.6 $\pm$ 16.3	NS
Alcohol (number of drinking/week)	1.64 $\pm$ 1.86	1.72 $\pm$ 2.32	NS
Body fat (%)	21.8 $\pm$ 4.57	25.7 $\pm$ 4.88	<0.05 <sup>†</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	175 $\pm$ 27.2	216 $\pm$ 40.3	<0.01 <sup>†</sup>
Triglyceride (mg/dL)	152 $\pm$ 110	196 $\pm$ 103	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	44.5 $\pm$ 9.86	45.5 $\pm$ 7.74	NS
Fasting blood sugar (mg/dL)	99.0 $\pm$ 12.7	141.9 $\pm$ 32.0	<0.001 <sup>†</sup>
Creatinine (mg/dL)	1.01 $\pm$ 0.14	1.11 $\pm$ 0.17	NS
GDR (mg/kg/min)	8.45 $\pm$ 1.54	3.78 $\pm$ 1.74	<0.001 <sup>†</sup>
PAI-1 (ng/mL)	22.4 $\pm$ 12.2	31.1 $\pm$ 13.3	NS
hs-CRP (mg/L)	1.12 $\pm$ 1.54	1.57 $\pm$ 2.27	NS
Fibrinogen <sup>†</sup> (mg/dL)	313.9 $\pm$ 59.0	310.1 $\pm$ 73.1	NS

\*mean  $\pm$  standard deviation, <sup>†</sup>statistically significant by Wilcoxon Rank-Sum test, <sup>†</sup>n=21 for DM group.

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; GDR, glucose disposal rate; NS, not significant,  $P>0.05$ .

Table 2. Comparison of glucose disposal rate (GDR) among groups by interquartile ranges of hs-CRP

hs-CRP (mg/L)	Quartile group (percentile level, subject number)			
	1st (0-25, n=8)	2nd (26-50, n=9)	3rd (51-75, n=11)	4th (75-100, n=8)
hs-CRP Cutoff (mg/L)	$\leq 0.27$	0.27-0.56	0.56-1.4	>1.4
hs-CRP Mean $\pm$ SD (mg/L)	0.201 $\pm$ 0.026	0.394 $\pm$ 0.099	0.905 $\pm$ 0.209	4.557 $\pm$ 2.541
GDR (mg/kg/min)	4.688 $\pm$ 2.365	6.352 $\pm$ 3.320	5.741 $\pm$ 2.086	3.696 $\pm$ 2.860

\*interquartile ranges, <sup>†</sup>There were no significant differences of GDR among interquartile groups by one-way ANOVA ( $P>0.05$ ).

Abbreviations: See Table 1.

**Table 3.** Comparison of inflammatory markers between insulin-resistant and insulin-sensitive groups

Inflammatory markers	Insulin-resistant <sup>†</sup> (n=26)	Insulin-sensitive <sup>‡</sup> (n=10)	P-value
hs-CRP (mg/L)	1.62 ± 2.23	0.95 ± 1.52	NS
Fibrinogen (mg/dL)	311.2 ± 71.6	311.8 ± 61.8	NS
PAI-1	31.4 ± 13.1	20.7 ± 11.5	<0.05*

\*significantly different by group t-test, <sup>†</sup>n=22 in fibrinogen, <sup>‡</sup>GDR <7.0 mg/kg/min, <sup>§</sup>GDR ≥7.0 mg/kg/min.

Abbreviations: PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1, See Table 1.

## 고 찰

본 연구에서는 심혈관질환과 당뇨병의 위험인자로 제기되고 있는 인슐린 저항성과 대표적인 염증반응의 표지자인 hs-CRP와의 연관성을 알아보았다. 최근 염증반응을 진단하거나 치료효과를 추적하기 위하여 사용되던 기존의 CRP보다 검출한계가 낮아진 hs-CRP가 개발되었다[21-23]. 혈청 내 염증반응 표지자 농도와 인슐린 저항성과의 관계는 명확히 밝혀져 있지 않지만, fibrinogen, PAI-1은 인슐린 저항성과 관계가 있다고 최근 보고되고 있다[17]. 당뇨병에서 만성화된 염증은 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 알려져 있다[24]. 산화스트레스에 의해 IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  등의 사이토카인의 분비가 촉진되는데 이들에 의해 인슐린 저항성이 유발되며, 특히 유전적으로 소인이 있는 사람들에게서 당뇨병을 유발한다[24].

본 연구의 전체 대상군에서 hs-CRP와 GDR은 의미 있는 상관성을 보이지 않았으며, hs-CRP값에 따른 각 사분위군 간에도 GDR의 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ ). 이는 인슐린이 간에서의 단백질 합성에 관여하여 알부민 합성은 증가시키고 급성기단백 합성은 저하시키나 인슐린 저항성이 생기면 fibrinogen, CRP 같은 급성기단백의 합성이 증가한다는 보고와는 상반된 결과이다[25]. 이러한 결과의 원인으로서는 대상군의 인종적 차이, 본 연구에서의 대상군의 수가 적었던 점, 인슐린 저항성의 지표의 차이 등을 생각해 볼 수 있다.

이번 연구에서 hs-CRP는 WHR, 흡연량, fibrinogen, PAI-1 등과 유의한 상관성을 보였다(Table 4). WHR과 hs-CRP의 상관성은 체중과 관련이 있음을 간접적으로 나타낼 수도 있으나 체질량지수와 hs-CRP는 유의한 상관성이 없었다( $P>0.05$ ). Fibrinogen 및 PAI-1과 hs-CRP의 상관성은 이들이 모두 염증반응의 표지자이기 때문으로 생각된다. 흡연량과 hs-CRP 농도의 연관성은 Tracy 등의 연구 결과와 일치한다[26]. Festa 등은 fibrinogen과 PAI-1이 인슐린 감수성 정도와 관련 있음을 보고했는데 인슐린 감수성군에 비해서 저항성군에서 PAI-1이 의미 있게 증가한 이번 연구 결과와 일치했다[17]. Fibrinogen과 hs-CRP는 인슐린 저항성의 유무에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3). 또한, 인슐린 저항성이 근간을 이루는 당뇨병군과 정상군의 fibrinogen, hs-CRP, PAI-1은 모두 유의한 차이를 보이

**Table 4.** Correlations between various parameters and hs-CRP

Parameters	hs-CRP		
	n	r	P-value
WHR	36	0.3451	<0.05*
Smoking	32	0.3778	<0.05*
Fibrinogen	32	0.4597	<0.01*
PAI-1	36	0.4470	<0.01*
Total cholesterol	36	0.0111	NS

\*significantly different by correlation test.

Abbreviations: WHR, waist hip ratio; PAI-1, platelet activator inhibitor-1.

지 않았다(Table 1).

본 연구의 제한점은 hs-CRP농도가 전체적으로 낮게 분포하며 값의 차이가 크지 않았으며 대상군의 수가 적었던 점이다. 제 1사분위군의 hs-CRP농도는 8명 중 6명이 최소검출한계 이하였으며 6명 중 5명이 당뇨병환자였고 1명은 정상인이었다. 이들 6명의 fibrinogen과 PAI-1은 모두 참고치 이내의 농도로서 측정치의 문제는 없었던 것으로 생각된다. 본 연구에서 인슐린 저항성과 hs-CRP 농도와의 상관관계는 보이지 않았다. hs-CRP가 독립적으로 인슐린 저항성과 관련이 있는지를 밝히기 위해서는 인슐린의 생리적 작용에 영향을 미치는 요인들을 고려하고 아스피린과 같은 항염증 치료를 통해서 CRP농도와 더불어 인슐린 저항성이 감소되는지에 관한 전향적 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경 :** 죽상경화증과 제 2형 당뇨병의 위험인자로 제기되고 있는 인슐린저항성과 대표적인 염증반응의 표지자인 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)와의 연관성을 정상인과 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 알아보고자 하였다.

**방법 :** 당뇨병 남자 환자 25명, 내과질환의 병력이 없는 정상 남자 11명을 대상으로 하여 De Fronzo 등의 방법에 따라 인슐린 감수성 검사를 시행하였으며, 인슐린 감수성의 지표로 마지막 20분 동안의 포도당 이용률(GDR, mg/kg/min)을 이용하였다. 혈청 hs-CRP 농도는 Nephelometry법으로 측정하였고, Prothrombin time에 기초한 응고법으로 fibrinogen을, ELISA법으로 PAI-1을, 효소법으로 총콜레스테롤과 중성지방 등을 측정하였다.

**결과 :** 정상인에서 hs-CRP의 참고범위(중간값)는 0.14-5.20 (0.56) mg/L이었다. hs-CRP 농도는 당뇨병군과 정상군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. GDR은 당뇨병군( $3.7 \pm 1.8$  mg/kg/min)이 정상군( $8.4 \pm 1.5$  mg/kg/min)에 비해 유의하게 낮았다( $P<0.01$ ), 전체 대상군에서 hs-CRP 농도와 GDR은 유의한 상관성을 보이지 않았다.

**결론 :** hs-CRP 농도와 GDR은 유의한 상관성을 보이지 않았다. hs-CRP가 독립적으로 인슐린 저항성과 관련이 있는지를 밝

하기 위해서는 전향적 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

## 감 사

이 논문을 작성하는데 있어 hs-CRP 측정 등에 협조해 주신 영동세브란스병원 임상병리과 화학계 여운영, 김건한 선생님께 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Reaven GM. Banting lecture 1998. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Freeman BA and Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
3. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94: 771-8.
4. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
5. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-26.
6. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73: 374-9.
7. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
8. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
11. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
12. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Healthy Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
13. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92.
14. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: Association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
15. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72: 439-50.
16. Drobny EC, Abramson EC, Baumann G. Insulin receptors in acute infection: a study of factors conferring insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 710-6.
17. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562-8.
18. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-5.
19. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 6: 214-33.
20. American Diabetic Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care*. 1997; 20: 1183-97.
21. Roumen RM, van Meurs PA, Kuypers HH, Kraak WA, Sauerwein RW. Serum interleukin-6 and C reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 1992; 158: 541-4.
22. Gratzmeier S and von Schenck H. Four immunochemical methods for measuring C-reactive protein in plasma compared. *Clin Chem* 1989; 35: 461-3.
23. Roberts WL and Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.

24. Pickup JC and Crook MA. *Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?* *Diabetologia* 1998; 41: 1241-8.
25. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS).* *Circulation* 2000; 102: 42-7.
26. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, *et al.* *Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-76.